

PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN FOR ATOPIC DERMATITIS**Publication number:** JP2000302673**Publication date:** 2000-10-31**Inventor:** KATSUYAMA MASAKO**Applicant:** SHISEIDO CO LTD**Classification:**

- International: A61K8/00; A61K8/34; A61K31/00; A61K31/045;
A61K31/047; A61P17/00; A61P37/00; A61Q1/00;
A61Q1/12; A61Q19/00; A61K8/00; A61K8/30;
A61K31/00; A61K31/045; A61P17/00; A61P37/00;
A61Q1/00; A61Q1/12; A61Q19/00; (IPC1-7):
A61K31/045; A61K7/48; A61P17/00; A61P37/00

- European:**Application number:** JP19990115129 19990422**Priority number(s):** JP19990115129 19990422[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000302673**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation for external use, capable of exhibiting antibacterial activities only against harmful *Staphylococcus aureus*, and manifesting sufficient therapeutic and prophylactic activities to atopic dermatitis by formulating farnesol and/or xylitol.

SOLUTION: This preparation for external use for skin is obtained by formulating (A) farnesol and/or (B) xylitol. Preferably, the component A of 0.001-10 wt.% and/or the component B of 0.01-30 wt.% are formulated therewith. As a result, epidermic *Staphylococcus* present on healthy skin is distinguished from the harmful *Staphylococcus aureus* present on the skin suffering from atopic dermatitis, and the preparation can selectively exhibit the antibacterial activities only against the harmful bacteria of the latter, and is expected to be used as an effective prophylactic and therapeutic agent for the atopic dermatitis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ファルネソールおよび／またはキシリトールを配合したことを特徴とするアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤。

【請求項2】 請求項1に記載の外用剤において、ファルネソールを0.001～10重量%配合したことを特徴とするアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤。

【請求項3】 請求項1または2に記載の外用剤において、キシリトールを0.01～30重量%配合したことを特徴とするアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤、とくにそれに配合される抗菌剤の改良に関する。

【0002】

【従来の技術】近年アトピー性皮膚炎の患者は増加の傾向にあるが、アトピー性皮膚炎患者の荒れた肌においては菌のバランスがくずれていることが知られている。すなわち、通常、健康な人の肌においては皮膚常在菌として、主に無害の表皮ブドウ球菌

(*Staphylococcus epidermidis*)が存在しているが、肌の菌のバランスがくずれたアトピー性皮膚炎の患者の皮膚には表皮ブドウ球菌と共に有害な黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus*)が存在し、増加することにより、症状を悪化させていることが知られている。このため従来、アトピー性皮膚炎用皮膚外用剤にはこの有害な黄色ブドウ球菌を殺滅除去するため抗菌剤を配合することがあった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】皮膚上では無害な表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) の存在により、病原性微生物の皮膚への定着侵入を防止する役目を持っている。通常アトピー性皮膚炎患者の皮膚に抗菌剤を塗布すると、無害な表皮ブドウ球菌も殺菌してしまうことになり、皮膚上の細菌分布が不自然な状態になる。このように肌の菌のバランスがくずれることによりアトピー性皮膚炎に悪影響を与え治療に十分な効果を得ることができなかった。また、通常の殺菌を繰り返すことによって、この無害の表皮ブドウ球菌が減少し、次第にその他の有害な菌が皮膚に定着侵入しやすくなるという傾向があった。

【0004】本発明は上記課題に鑑み成されたものであり、その目的は、健康な肌に存在する表皮ブドウ球菌とアトピー性皮膚炎の皮膚に存在する有害な黄色ブドウ球菌を区別し、無害の表皮ブドウ球菌の生育には影響を与えず、有害な黄色ブドウ球菌のみに抗菌作用を有することによってアトピー性皮膚炎に十分な治療および予防効果を発揮するアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明で挙げられる有害菌の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) と無害菌の表皮ブドウ球菌

(*Staphylococcus epidermidis*) は、分類学上かなり類似した菌であり、一般的にこの両者を区別して殺菌または発育抑制することは極めて難しい。しかしながら、本発明者は、鋭意検討の結果、ファルネソールが2000ppm付近の濃度で、有害菌の黄色ブドウ球菌だけの生育を抑制して、無害菌の表皮ブドウ球菌の生育には影響を与えないことを見出した。そしてさらに、検討を重ねた結果、キシリトールが無害菌の表皮ブドウ球菌にのみ栄養源となり、有害菌の黄色ブドウ球菌の栄養源にはならないことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明にかかるアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤は、ファルネソールおよび／またはキシリトールを配合したことを特徴とする。また、本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤においては、ファルネソールを0.001～10重量%配合することが好適である。また、本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤においては、キシリトールを0.01～30重量%配合することが好適である。

【0007】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の実施の形態について詳述する。本発明に用いられるファルネソール (3, 7, 11- -2, 6, 10- -1-) は抗菌性をもつ合成香料として市販されており、新鮮なグリーンノートでフローラル様の香気をもち化粧品に配合されることがある。また、キシリトールは、糖でありながら、ほとんどの細菌には栄養源にならないため、虫歯予防のために口腔内製品に応用されている。

【0008】本発明は、上記ファルネソールが無害の表皮ブドウ球菌の生育には比較的影響を与えず、有害な黄色ブドウ球菌のみに強い抗菌効果を発揮することを見出し為されたものである。以後、この特定細菌に対して選択的に発揮する抗菌効果を「選択的抗菌効果」と記載する。本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤におけるファルネソールの配合量は、皮膚外用剤全体量の0.001～10重量%が好ましく、0.01～5重量%が更に好ましい。この配合量が0.001重量%未満では抗菌または治療の目的を十分に発揮できず、また、10重量%を越えると、抗菌効果に選択性がなくなるので好ましくない。

【0009】また、本発明においては、ファルネソールに加え、キシリトールを配合するとさらに選択的抗菌効果が向上し、効果的にアトピー性皮膚炎を予防または治療することが可能である。使用濃度としては、0.01～30重量%が好適であり、理想的には製品濃度が0.5～10重量%程度である。0.01重量%未満ではキ

シリトールを配合した選択的抗菌効果の向上効果が現れにくく、30重量%を越える配合は、それ程の選択的抗菌効果の向上が期待できないので好ましくない。

【0010】本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤は、軟膏剤、クリーム、乳液、化粧水、ジェル、ポマード、ボディオイル、ヘアトニック、スプレーなどの剤型に調製することができ、乳化組成物にする場合O/W型、W/O型共に可能である。また、これらの剤型に調製する際に使用することができる構成成分の種類やその配合量は、慣用手段に従って、当業者が適宜定めうる範囲で調整することができる。なお、これらの種類や配合量は以下に示す実施例に限定されるものではなく、目的の剤型を調節しうることが知られている任意の成分およびその任意の配合割合を用いることができる。また、これらのアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤の調製に当たっては、公知の抗炎症剤、ビタミンB₆、ビタミンD、パントテン酸、ピオチンなどの各種ビタミン類、副腎皮質ホルモンなどのホルモン類、抗ヒスタミン剤などを併せて配合することができる。

【0011】

【実施例】以下に本発明をさらに具体的にするため、実施例を示す。なお、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。まず、実施例に先だって、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果についての試験を示す。配合量はすべて重量%である。

菌の接種方法

1. IF03762 (標準株) 単独接種
2. FDA209P (標準株) 単独接種
3. IF03762 (標準株) と
FDA209P (標準株) の混合接種
4. 分離株 (アトピー患者からの分離株) と
分離株 (アトピー患者からの分離株) の混合接種

【0016】まず、標準株単独接種におけるチャレンジテスト法による結果を図1に示す。図1に示されるように、無害菌 IF03762はファルネソールを添加した場合でも、ファルネソール無添加の無害菌 IF03762とほとんど変化がないのに比較して、有害菌 FDA209Pは、ファルネソールを添加することによって生育が抑制されていることがわかる。したがって、ファルネソールは有害菌 FDA209Pのみに選択的に抗菌効果を発揮することがわかる。そしてさらにキシリトールを添加した場合、選択的抗菌効果がさらに高まることわかる。

【0017】つぎに、標準株混合接種におけるチャレンジテスト法による結果を図2に示す。図2に示されるように、ファルネソールを添加しただけでも、無害菌

【0012】<方法>乳液を基剤とし、ファルネソール0.2重量%添加したものに、キシリトール5重量%を添加した場合の効果と添加しない場合の効果とを、チャレンジテスト法 (菌を10⁶ cfu/g接種し、菌の減少経過を観察する方法) をもって比較した。供試菌株は次の通りである。

【0013】<供試菌>

黄色ブドウ球菌 (有害菌)

FDA209P (Staphylococcus aureus FDA

209P: 標準株)

分離株 (Staphylococcus aureus 分離

株: アトピー性皮膚炎患者から分離した菌)

表皮ブドウ球菌 (無害菌)

IF03762 (Staphylococcus epid

ermidis IF03762: 標準株)

分離株 (Staphylococcus epide

rmidis 分離株: アトピー性皮膚炎患者から分離した菌)

【0014】<菌の接種方法>また、菌の接種方法はつぎのように単独接種2パターン、
と の2種混合接種の2パターンの計4パターンの接種を行った。

【0015】

【表1】

IF03762よりも有害菌

FDA209Pに選択的に抗菌効果があることがわかる。そしてさらにキシリトールを添加した場合、選択的抗菌効果がさらに向上することがわかる。

【0018】つぎに、アトピー性皮膚炎患者からの分離株混合接種におけるチャレンジテスト法による結果を図3に示す。図3に示されるように、ファルネソールのみを添加した場合、無害菌 分離株と有害菌 分離株は菌の減少傾向の区別がしにくい、多少有害菌 分離株のほうが生育抑制されていることがわかる。そしてさらにキシリトールを添加した場合、選択的抗菌効果が飛躍的に向上していることがわかる。

【0019】次に、ヒトの皮脂に似せた下記表の模擬皮脂クリーム処方について、同一患者から分離した前記無

害菌 分離株および有害菌
分離株を用いて、チャレンジテスト法で評価
を行った。

【0020】

【表2】

模擬皮脂クリーム(*)		比較例 1	試験例 1	試験例 2
A. 水相				
	イオン交換水	69.4	69.2	64.2
防腐助剤	エタノール	1.3	1.3	1.3
薬剤	キシリトール	—	—	5.0
B. 油相				
皮脂	酸	10.7	10.7	10.7
	ステアリン酸	5.3	5.3	5.3
	スクワレン	3.2	3.2	3.2
	酸	6.7	6.7	6.7
	コレステロール	0.8	0.8	0.8
界面活性剤	エマレックスGWIS(*1)	1.3	1.3	1.3
	サンソフト8004(*2)	1.3	1.3	1.3
薬剤	ファルネソール	—	0.2	0.2

*: 模擬皮脂クリームはPBS(-) [Ca²⁺、Mg²⁺ を含まないリン酸緩衝液] でpH5.7に調整されている(以下の模擬皮脂クリームも同じ)。

*1: 商品名エマレックスGWIS(イソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル; 日本エマルジョン製、以下同じ)

*2: 商品名サンソフト8004(親油型モノステアリン酸グリセリン; 太陽化学工業製、以下同じ)

【0021】<製法>水相部Aと油相部Bに薬剤を加えたものをそれぞれ70℃に加熱し完全溶解する。A相をB相に加えて、乳化機で乳化する。乳化物を熱交換機を用いて冷却してクリームを得た。単独接種の場合の結果を図4に示す。単独接種の場合図4に示されるように、ファルネソールを添加しただけでも選択的抗菌効果を示すが、キシリトールを添加するとさらにその効果を上げることがわかる。

【0022】次に混合接種の場合の結果を図5に示す。混合接種の場合単独接種と生育抑制の挙動が異なるが、図5に示されるように、ファルネソールを配合しただけ

でも多少選択的抗菌効果が認められ、キシリトールを添加するとさらにその選択的抗菌効果が向上することがわかる。総じて見ると、図4および図5より、ファルネソールのみでも選択的生育抑制をなし得るが、キシリトールを組み合わせてることによりその効果がさらに明確に向上することがわかる。したがって、以上の結果から、ファルネソールおよびキシリトールについてつぎの表のような効果が導き出される。

【0023】

【表3】

表皮ブドウ球菌(無害菌)

黄色ブドウ球菌(有害菌)

ファルネソール
キシリトール

抗菌効果なし
栄養源になる

↓

増殖しやすくなる

抗菌作用あり
栄養源にならない

↓

生育が抑制される

【0024】ファルネソールの配合量
つぎに、アトピー性皮膚炎外用剤に配合されるファルネソールの配合量について検討した。

FDA209P(標準株)および IF
03762(標準株)の単独接種により、下記表に示される

組成の模擬皮脂クリームを用いて、前記同様の試験を行い、その選択的抗菌効果を確認した。判定基準は下記に示される通りである。

【0025】<判定基準>

◎ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果が明らか

に確認できた。

○ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果が確認された。

△ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果がわずかに確認された。

× … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果が確認できなかった。

結果をつぎの表に示す。

【0026】

【表4】

模擬皮脂 クリーム	比較 例2	試験 例3	試験 例4	試験 例5	試験 例6	試験 例7	試験 例8
A. 水相							
イオン交換水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
エタノール	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
キシリトール	—	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
B. 油相							
酸	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
ステアリン酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
スクワレン	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
酸	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
コレステロール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エマレックスGWIS	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
サンソフト8004	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ファルネソール	—	—	0.001	0.01	0.1	5.0	10.0
評価	—	△	○	◎	◎	◎	○

【0027】上記表の結果より、本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤におけるファルネソールの配合量は約0.001～10重量%が好適であることがわかる。なお、10重量%を越えた配合はそれ程の抗菌効果の向上を望めないばかりか、抗菌効果に選択性がなくなるので好ましくない。

【0028】キシリトールの配合量
つぎに、アトピー性皮膚炎用皮膚外用剤に配合されるキシリトールの配合量について検討した。供試菌は

FDA209P（標準株）および

IF03762（標準株）を用い単独接種により、下記表に示される組成の模擬皮脂クリームを用いて、前記同様の試験を行い、その選択的抗菌効果を確認した。判定基

準は下記に示される通りである。

【0029】＜判定基準＞

◎ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果の向上が明らかに確認できた。

○ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果の向上が確認された。

△ … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果がわずかに確認された。

× … 比較例2と比較して、選択的抗菌効果の向上が確認できなかった。

結果をつぎの表に示す。

【0030】

【表5】

模擬皮脂 クリーム	比較 例2	試験 例9	試験 例10	試験 例11	試験 例12	試験 例13	試験 例14
A. 水相							
イオン交換水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
エタノール	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
キシリトール	—	—	0.001	0.01	0.5	10.0	30.0
B. 油相							
酸	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
ステアリン酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
スクワレン	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

酸	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
コレステロール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
エマレックスGWIS	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
サンソフト8004	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ファルネソール	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
評価	—	△	△	○	◎	◎	○

【0031】上記表の結果より、本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤におけるキシリトールの配合量は約0.01～30重量%が好適であることがわかる。なお、30重量%を越えた配合はそれ程の選択的抗菌効果

の向上を望めず、経済的にも好ましくない。

【0032】つぎに、本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤の実施例を挙げる。なお、本発明はこれら実施例によって何等制限を受けるものではない。

実施例1 クリーム

組 成	配合量 (重量%)
A. セタノール	0.5
ワセリン	2.0
スクワラン	7.0
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	2.5
POE(20)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
パントテニルエチルエーテル	0.5
ファルネソール	0.2
ホホバ油	5.0
B. プロピレングリコール	5.0
グリセリン	5.0
ビーガム (モンモリロナイト)	5.0
キシリトール	5.0
水	残 余

—製法—

A (油相) と B (水相) をそれぞれ70℃に加熱し、完全溶解する。AをBに加えて、乳化機で乳化する。乳化

物を熱交換機を用いて冷却してクリームを得た。

【0033】

実施例2 クリーム

組 成	配合量 (重量%)
A. ステアリン酸	10.0
ステアリルアルコール	4.0
ステアリン酸ブチル	8.0
ステアリン酸モノグリセリンエステル	2.0
ビタミンEアセテート	0.5
ビタミンAパルミテート	0.1
マカデミアナッツ油	1.0
ファルネソール	0.5
香料	0.4
防腐剤	適 量
B. グリセリン	4.0
1, 2ペンタンジオール	3.0
水酸化カリウム	0.4
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	0.1
キシリトール	3.0
エデト酸三ナトリウム	0.05
精製水	残 余

—製法—

Aの油相部とBの水相部をそれぞれ70℃に加熱し完全

溶解する。A相をB相に加えて、乳化機で乳化する。乳
化物を熱交換機を用いて冷却してクリームを得た。 【0034】

実施例3 クリーム

組 成	配合量 (重量%)
A. セタノール	4.0
ワセリン	7.0
イソプロピルミリステート	8.0
スクワラン	15.0
ステアリン酸モノグリセリンエステル	2.2
POE (20) ソルビタンモノステアレート	2.8
ビタミンEニコチネート	2.0
ファルネソール	0.2
香料	0.3
酸化防止剤	適 量
防腐剤	適 量
B. グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	4.0
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	1.0
キシリトール	12.0
エデト酸二ナトリウム	0.01
精製水	残 余

実施例1に準じてクリームを得た。 【0035】

実施例4 乳液

組 成	配合量 (重量%)
A. スクワラン	5.0
オレイルオレート	3.0
ワセリン	2.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	0.8
POE (20) オレイルエーテル	1.2
ファルネソール	0.1
月見草油	0.5
香料	0.3
防腐剤	適 量
B. 1, 3 ブチレングリコール	4.5
メリッサ抽出液	1.5
エタノール	3.0
カルボキシビニルポリマー	0.2
水酸化カリウム	0.1
キシリトール	7.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
精製水	残 余

実施例1に準じて乳液を得た。 【0036】

実施例5 ファンデーション

組 成	配合量 (重量%)
A. セタノール	3.5
脱臭ラノリン	4.0
ホホバ油	5.0
ワセリン	2.0
スクワラン	6.0
ステアリン酸モノグリセリンエステル	2.5

POE (60) 硬化ヒマシ油	1.5
POE (20) セチルエーテル	1.0
ピリドキシントリパルミテート	0.1
ファルネソール	1.0
防腐剤	適量
香料	0.3
B. プロピレングリコール	10.0
調合粉末	12.0
キシリトール	4.0
エデト酸三ナトリウム	0.2
精製水	残余

—製法—

【0037】

実施例1に準じてファンデーションを得た。

実施例6 化粧水

組成	配合量 (重量%)
A. エタノール	5.0
POEオレイルアルコールエーテル	2.0
2-エチルヘキシル-P-ジメチルアミノベンゾエート	0.18
ファルネソール	0.005
防腐剤	適量
香料	0.05
B. 1, 3 ブチレングリコール	9.5
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	0.5
ニコチン酸アミド	0.3
グリセリン	2.0
ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン	1.0
クエン酸	0.05
クエン酸ナトリウム	0.1
キシリトール	8.0
精製水	残余

—製法—

Aのアルコール相をBの水相に添加し、可溶化して化粧水を得た。

【0038】本発明にかかるこれら実施例のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤は、アトピー性皮膚炎の治療および予防に有効性を示した。

【0039】

【発明の効果】本発明のアトピー性皮膚炎用皮膚外用剤においては、ファルネソールおよび／またはキシリトールを配合することにより、健康な肌に存在する表皮ブドウ球菌とアトピー性皮膚炎の皮膚に存在する有害な黄色ブドウ球菌を区別し、無害の表皮ブドウ球菌の生育には影響を与えず、有害な黄色ブドウ球菌にのみ抗菌効果を有するので、アトピー性皮膚炎に十分な効果を発揮することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】チャレンジテスト法における、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果を示す図である

(使用菌株： IF03762および FDA209P、単独接種)。

【図2】チャレンジテスト法における、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果を示す図である

(使用菌株： IF03762および FDA209P、混合接種)。

【図3】チャレンジテスト法における、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果を示す図である

(使用菌株： 分離株および 分離株、混合接種)。

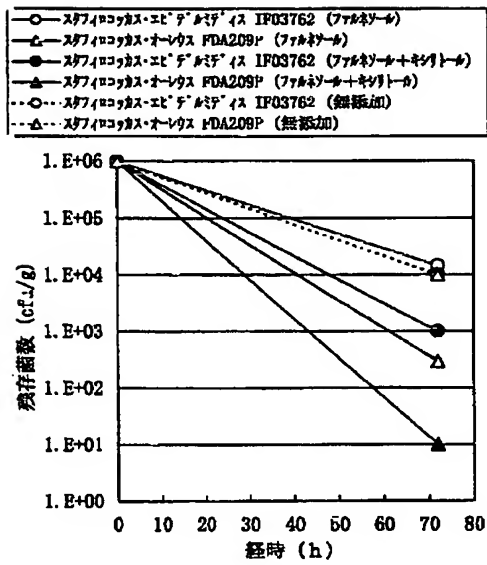
【図4】模擬皮脂クリームにおける、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果を示す図である(使用菌株： 分離株および

分離株、単独接種)。

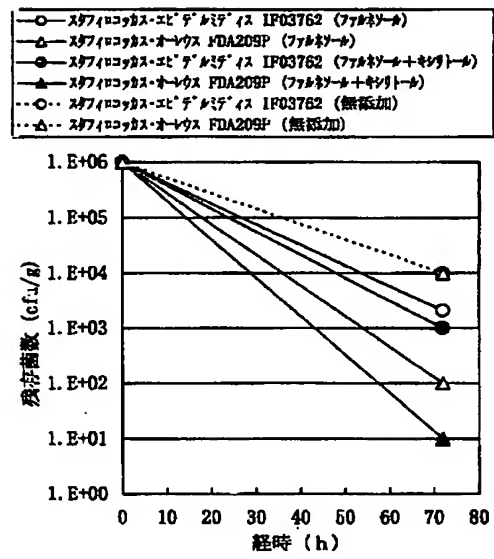
【図5】模擬皮脂クリームにおける、ファルネソールおよびキシリトールの選択的抗菌効果を示す図である(使用菌株： 分離株および

分離株、混合接種)。

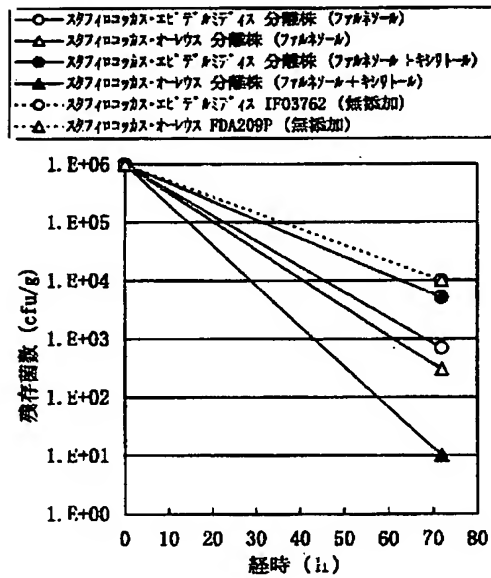
【図1】



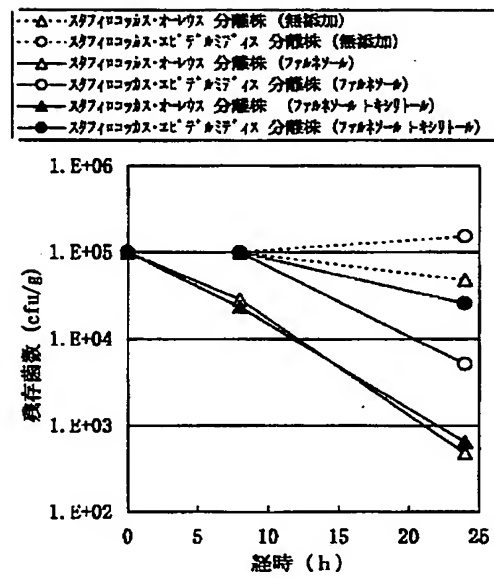
【図2】



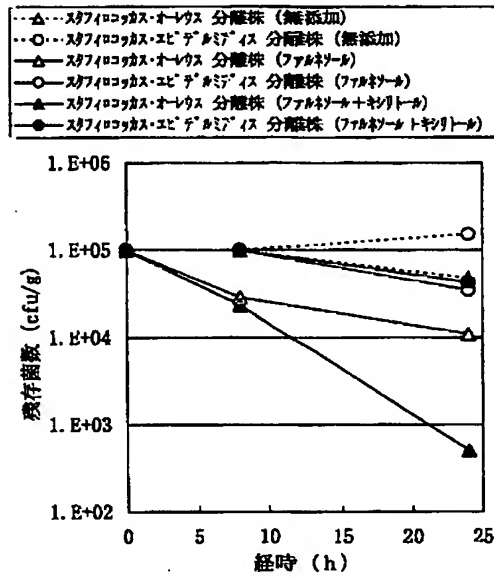
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA122 AB032 AB282 AB442
 AC022 AC072 AC091 AC092
 AC112 AC122 AC131 AC132
 AC182 AC232 AC242 AC352
 AC422 AC432 AC532 AC642
 AC852 AC902 AD092 AD252
 AD352 AD512 AD622 AD632
 AD642 AD662 CC02 CC04
 CC05 CC12 DD31 EE13
 4C206 AA01 CA03 CA05 MA01 MA02
 MA04 MA06 MA83 ZA89 ZB13